



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 279 875 A1

4(51) C 07 D 209/70

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 304 621 5	(22)	03.07.87	(44)	20.06.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Institut für Pharmakologische Forschung, VEB des Pharmazeutischen Kombines GERMED, Alfred-Kowalke-Straße 4, Berlin, 1136, DD
------	--

(72)	Scharfenberg, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Henklein, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Jährling, Renate, Dipl.-Pharm.; Teubner, Herbert, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Steimke, Günter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD
------	---

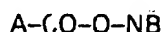
(54)	Verfahren zur Herstellung von aktivierten Carbonsäureestern
------	---

(55) Verfahren; Carbonsäureaktivester; Carbonsäure-N-hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximidester; Carbonsäurederivate; N-Hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximid; Zwischenprodukte; β -Lactamantibiotika; Pharmazie

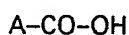
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureaktivestern, genauer Carbonsäure-N-hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximidestern, die aus Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten, wie Säurehalogeniden bzw. Säureanhydriden und N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid bzw. seinen geeigneten Derivaten hergestellt werden. Diese Aktivester sind wichtige Zwischenprodukte, z. B. zur Herstellung von β -Lactamantibiotika. Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Patentansprüche:

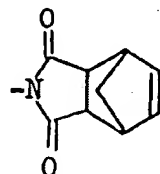
1. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureaktivestern der allgemeinen Formel I,



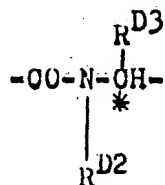
in der A-CO die Acylkomponente einer Carbonsäure der Formel II



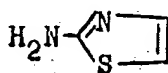
und NB den 5-Norbornen-2,3-dicarboximidrest der Formel III



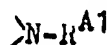
bezeichnet, gekennzeichnet dadurch, daß Carbonsäuren der in den nachfolgenden Formeln IIa 1 bis IIz angegebenen Struktur, worin -CO-NAlk für



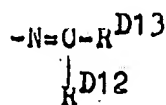
steht, der Substituent R^{D2} für Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe, R^{D3} für Wasserstoff, Phenyl, erforderlichenfalls geschütztes Hydroxy- oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl, S-Hetaryl, welche alle Substituenten tragen können, Cyano oder gewünschtenfalls geschütztes



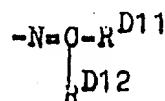
steht, worin der Stern * Chiralitätszentren kennzeichnet und die Verbindungen in den jeweils möglichen Konfigurationen R und S oder in beliebigen Gemischen daraus vorliegen können, worin das Symbol δ (Kronecker-Delta) den Wert Null oder Eins annehmen kann, so daß demgemäß die Gruppe -CO-NAlk abwesend ($\delta = 0$) oder anwesend ($\delta = 1$) ist, es sich in letzterem Fall also um Aktivester von Amido-Carbonsäuren handelt, wobei jedes der in den Formeln Ia 1 bis Iz verwendeten Symbole T und L für die Atome N und C steht, wobei letzteres auch Substituenten tragen kann, wobei jedes der Symbole M und U das Atom O oder die Atomgruppe



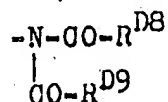
repräsentiert, wobei R^{A1} Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder anderes Alkyl, welche alle Substituenten tragen können, oder eine Schutzgruppe bedeutet, wobei das Symbol • ein N- oder C-Brückenatom oder, falls der mit W bezeichnete Cyclus abwesend ist, ein N- oder C-Atom bezeichnet, welches auch Substituenten tragen kann, wobei der Substituent R^{A2} für Wasserstoff, eine Schutzgruppe oder für $-SO_2-R^{A1}$ mit der zuvor erläuterten Bedeutung von R^{A1} steht, wobei R^{D8} und R^{D9} für die Gruppen



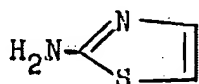
oder



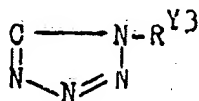
stehen, außerdem jedoch R^{D8} und R^{D9} genau wie R^{D12} und R^{D13} sowohl Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl oder Hetaryl, die alle Substituenten tragen können, als auch Azido, erforderlichenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Carbonyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Alkoxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl bedeuten, wobei des weiteren R^{D16} für Hydroxy, $-O-R^{D8}$, Amino, NHR^{D8} , $-NH-CO-R^{D8}$, $CO-OH$ oder SO_2-OH , alle gewünschtenfalls geschützt, oder $-NR^{D8}R^{D9}$,



steht, wobei R^{D11} und R^{D14} für Wasserstoff, Phenyl, geschütztes Hydroxy- oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, $-O-Aryl$, $-O-Hetaryl$, $-S-Aryl$, $-S-Hetaryl$, welche alle Substituenten tragen können, Cyano oder gewünschtenfalls geschütztes



steht, wobei das Symbol Q einen der in den Formeln Ia 1 bis Iz angegebenen, an der Gruppe $-O-NB$ befindlichen Reste bedeutet, wobei R^{Y1} für $CO-O-R^{Y3}$, $CO-R^{Y4}$ oder



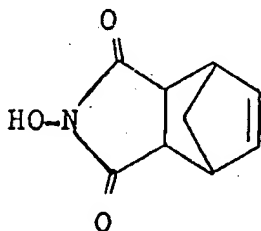
steht, wobei $CO-O-R^{Y3}$ eine beliebige Estergruppe darstellt oder aber R^{Y3} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bezeichnet, wobei R^{Y4} eine erforderlichenfalls geschützte Hydroxylgruppe bezeichnet und wobei schließlich der in den Formeln Ia 1 bis Id 32 mit W bezeichnete Ring anwesend sein kann, aber nicht sein muß und, wenn er anwesend ist, für ein mono- oder mehrcyclisches Aryl oder Hetaryl, welches ganz oder partiell hydriert sein kann und/oder auch Substituenten trägt, steht, oder geeignete reaktive Derivate der Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz, wie ihre Carbonsäurehalogenide, speziell Chloride, ihre Anhydride oder geeignete gemischte Anhydride, wie jene, die sich von den Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz und der Pivalinsäure oder eines Alkoxykohlen säureesters ableiten, mit N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid, abgekürzt HO-NB, oder geeigneten reaktiven Derivaten der allgemeinen Formel $E-O-NB$, worin E für eine Schutz- oder eine Abgangsgruppe, wie Alkylsilyl oder ein metallisches Kation, insbesondere Na^+ , K^+ , Li^+ oder Tl^+ steht, umgesetzt werden.

- Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz oder deren in Anspruch 1 erklärte Derivate eingesetzt werden, welche an gegebenenfalls vorhandenen weiteren reaktiven Gruppen, wie Hydroxyl, Amino oder monosubstituiertes Amino oder an weiteren Carboxylgruppen, erforderlichenfalls, das heißt sofern diese Gruppen die Bildung der gewünschten Verbindungen der Formel I stören können, geschützt sind.
- Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz oder deren reaktive Derivate Verwendung finden, in denen Schutzgruppen Reste, wie Trimethylsilyl oder allgemein Trialkylsilyl, bedeuten.
- Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung der Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz mit der Verbindung HO-NB zum Carbonsäureaktivester der Formel I in einem inerten Lösungsmittel, wie CH_2Cl_2 , im Temperaturbereich von $-30^\circ C$ bis $20^\circ C$ unter Zusatz von Dicyclohexylcarbodiimid erfolgt.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **gekennzeichnet durch**, daß die Umsetzung der Halogenide der Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz mit der Verbindung HO-NB oder einem der in Anspruch 1 erklärten reaktiven Derivate der Formel E-O-NB, zu Carbonsäureaktivestern der Formel I in einem inerten Lösungsmittel, wie CH₂Cl₂, im Temperaturbereich von -30°C bis 60°C, erfolgt.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz in Gegenwart eines tertiärenamins nach einer der in der Peptidchemie üblichen Methoden mit Chlorameisensäurealkylester, wie beispielsweise Isobutylester, oder einem anderen Chlorid einer organischen Säure, wie Pivaloylchlorid, zu gemischten Anhydriden umgesetzt werden und diese in einem inerten Lösungsmittel im Temperaturbereich von -30°C bis 30°C mit HO-NB zu Carbonsäureaktivestern der Formel I umgesetzt werden.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz mit der Verbindung HO-NB in Gegenwart von Amidchlorid, wie Dimethylchloromethylidenammoniumchlorid, welches nach bekannten Verfahren aus einem anorganischen Säurehalogenid, wie Phosgen, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Phosphor-III-chlorid, oder einem organischen Säurechlorid, wie Oxalylchlorid, durch Umsetzung mit Dimethylformamid erhalten wurde, zu Carbonsäureaktivestern der Formel I umgesetzt werden.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung bei Temperaturen in den genannten Bereichen, die sich je nach thermischer Empfindlichkeit der zur Reaktion gebrachten Komponenten und nach den möglichen Druckverhältnissen in Abhängigkeit vom eingesetzten Reaktionsmedium noch genauer bestimmen, und gewünschtenfalls unter Zusatz eines tertiärenamins, vorgenommen wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Carbonsäureaktivester des N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximids der Formel IIIa.

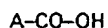


IIIa

Die neuen Carbonsäureaktivester sind sowohl aufgrund der Struktur ihrer Acylkomponenten als auch aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften und/oder der Eigenschaften ihrer Komponenten, nämlich Reaktivität, Spezifität, Löslichkeit usw., in der chemischen bzw. pharmazeutischen Industrie universell einsetzbar. Besonders geeignet sind sie für die β -Lactamantibiotika-Herstellung.

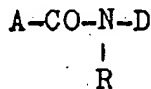
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Carbonsäureaktivester sind als reaktive Zwischenprodukte der organischen Synthese von allgemeiner Bedeutung. Beispielsweise besteht in der β -Lactamantibiotika-Herstellung ein entscheidender Syntheseschritt in der Verknüpfung der Acylkomponente A-CO spezieller Carbonsäuren



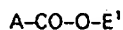
II

mit solchen primären oder sekundären Aminen, deren Aminogruppe direkt oder indirekt mit einem β -Lactamkörper D verbunden ist. Diese Bildung von Amidan der allgemeinen Formel IV,



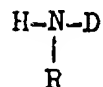
IV

worin R Wasserstoff oder einen Rest wie Alkyl oder eine Schutzgruppe bezeichnet, wird in vielen Fällen über die Reaktion von Carbonsäureaktivestern der allgemeinen Formel Ia,



Ia

worin E¹ eine geeignete Abgangsgruppe bezeichnet, mit Aminen der allgemeinen Formel V



V.

vollzogen. Aufgrund der thermischen und chemischen Empfindlichkeit der üblicherweise eingesetzten β -Lactame ist die Aufarbeitung der Produkte oft problematisch. Biologisch besonders aktive Antibiotika erfordern darüber hinaus meist Carbonsäuren, die ebenfalls sehr empfindlich sind. Somit besteht ein Bedarf an neuen Carbonsäureaktivestern, deren Herstellung unter schonenden Bedingungen möglich ist und die sich durch gute Lagerfähigkeit und hohe Reaktivität, sowie durch leichte Handhabbarkeit sowohl bei der Umsetzung selbst als auch durch leichte Handhabbarkeit der bei dieser Umsetzung frei werdenden Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel VI



VI

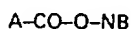
auszeichnen. Bekannte Carbonsäureaktivester, wie sie durch Umsetzung von Phenolen (Bodanszky, M.: Nature 175 (1955) 685), N-Hydroxyphthalimid (Nefkens et al.: Rec. Trav. Chim. 81 (1962) 683) oder anderen N-Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formel VI mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Carbodiimiden zu erhalten sind, weisen oft eine Reihe von Nachteilen auf. Zu diesen gehören das Auftreten schwer abtrennbarer Nebenprodukte, eine geringe Beständigkeit der Aktivester und schließlich Erschwernisse bei der Aufarbeitung der Produkte nach erfolgtem Einsatz der Carbonsäureaktivester, also nach Übertragung von deren Acylkomponente, insbesondere durch die dabei frei werdenden Verbindungen der allgemeinen Formel VI.

Vom N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid der Formel IIIa bzw. abgekürzt IIIb



IIIb

als Aktivierungskomponente sich ableitende Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel I



I

sind, von wenigen Ausnahmen abgesehen, unbekannt.

Die literaturbekannten Aktivester der allgemeinen Formel I wurden mittels N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder über Mischanhydride hergestellt (Fujino et al.: Chem. Pharm. Bull. 22 (1974) 1857). Unbekannt sind jedoch Aktivester der allgemeinen Formel I, die mit solchen Carbonsäuren der allgemeinen Formel II gebildet werden, die insbesondere für die β -Lactamantibiotika-Herstellung Bedeutung haben. Unbekannt sind damit auch die Vorteile, die sich aus dem Einsatz dieser speziellen Carbonsäureaktivester ergeben.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Synthese chemisch neuartiger Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel Ia unter chemisch und thermisch hinreichend milden Bedingungen, d. h., ohne daß Racemisierung auftritt, wo diese im Prinzip möglich wäre. Dazu sollen an sich bekannte Verfahren der Veresterung auf spezielle Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formel VI angewendet werden. Der Einsatz der Verfahren soll auf solche Weise erfolgen, daß hohe Ausbeuten an Zielprodukt in hoher Reinheit auftreten. Die Zielprodukte sollen insbesondere frei von solchen Nebenprodukten sein, die die spätere Umsetzung der Aktivester stören könnten oder sich schwer aus den in Betracht kommenden Reaktionsmedien, in denen die Esterbildung oder die spätere Umsetzung der Ester stattfindet, entfernen lassen.

Die Verfahren sollen chemisch einfach und effektiv sein, und die neuen Carbonsäureaktivester sollen sich seinerseits durch gute Lagerfähigkeit und andererseits dennoch durch hohe Reaktivität auszeichnen. Außerdem soll sich die bei der weiteren Umsetzung der Carbonsäureaktivester frei werdende Komponente HO-E¹ leicht aus dem jeweiligen Reaktionsmedium entfernen lassen.

Ein spezielles Ziel der Erfindung besteht in der Synthese besonders geeigneter Ausgangsstoffe für die β -Lactamantibiotika-Herstellung.

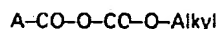
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein unter milden Bedingungen arbeitendes Herstellungsverfahren für neue Carbonsäureaktivester zu entwickeln. Die erfindungsgemäße Lösung dieser Aufgabe besteht in der Umsetzung spezieller Carbonsäuren A-CO-OH der allgemeinen Formel II oder geeigneter reaktiver Derivate dieser Carbonsäuren mit N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid HO-NB der Formeln IIIa und IIIb oder mit geeigneten reaktiven Derivaten dieser Verbindung, welche der allgemeinen Formel VII genügen.



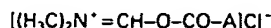
VII

Hier bezeichnet E eine Schutz- oder Abgangsgruppe wie Alkylsilyl, insbesondere Trimethylsilyl. Es kann sich bei den Verbindungen der allgemeinen Formel VII aber auch um Salze handeln, so daß E ein metallisches Kation, insbesondere Na⁺, K⁺, Li⁺ oder Tl⁺ bezeichnet. Darüber hinaus steht E auch für Ammoniumionen, insbesondere für quartäre Ammoniumionen, wie das Trimethylbenzylammonium- oder das Tetraethylammoniumion. Unter reaktiven Derivaten der Carbonsäuren sind Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride, Säureanhydride, auch gemischte Anhydride, beispielsweise solche, die sich von der Pivalinsäure oder von einem Alkoxykohlenensäureester der allgemeinen Formel VIII



VIII

ableiten, zu verstehen. Des weiteren kommen Derivate der sogenannten Amidchloride, beispielsweise des Dimethylchloromethylidenammoniumchlorids, als reaktive Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IX



IX

in Frage (Stadler, P. A.: Helv. Chim. Acta 61 [1978], 1675).

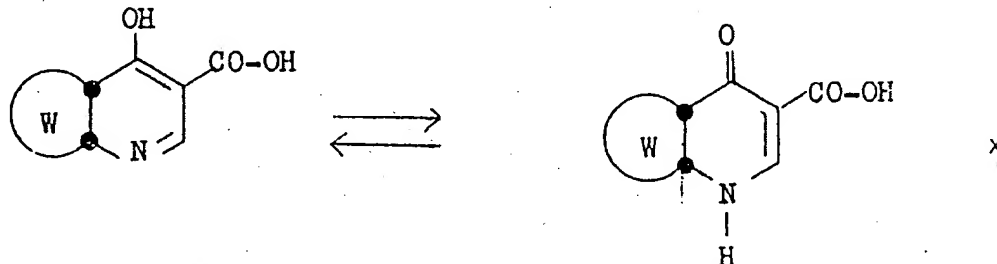
Die Reaktion der Carbonsäuren der allgemeinen Formel II mit HO-NB erfolgt, wie in den Beispielen näher ausgeführt, in inerten Lösungsmitteln, beispielsweise in einem Gemisch aus Dioxan und Tetrahydrofuran, mittels Dicyclohexylcarbodiimid im Temperaturbereich von -30°C bis 20°C, insbesondere bei 0°C.

Die Umsetzung von Säurehalogeniden und HO-NB führt man ebenfalls auf an sich bekannte Weise, beispielsweise in Pyridin, durch.

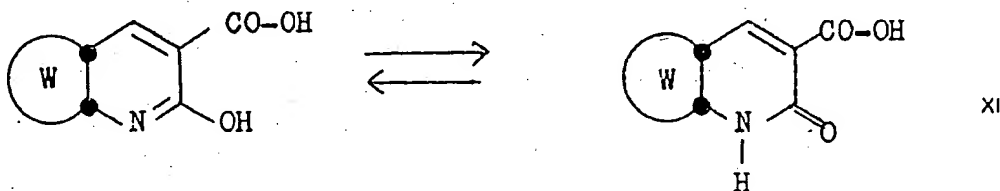
Die Reaktion der Carbonsäuren mit Dimethylformamidchlorid erfolgt vorzugsweise im Temperaturbereich von -30°C bis 20°C in inerten Lösungsmitteln, wie Acetonitril.

Alle Carbonsäureaktivester der Formel I ließen sich, soweit chirale Carbonsäuren zum Einsatz kamen, unter Erhaltung der gegebenen Chiralität synthetisieren. Nebenprodukte wurden nur in geringfügigen Mengen festgestellt. Die Ausbeuten an Aktivester waren hoch. Als Reaktionsmedien können, neben den bereits genannten, auch solche inerten Lösungsmittel, wie Methylchlorid, Essigester oder Chloroform zum Einsatz kommen.

Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, die neben der in dieser Formel angegebenen und zur Reaktion zu bringenden Carboxylgruppe weitere Carboxylgruppen oder andere reaktive Gruppen, wie Hydroxyl- oder primäre oder sekundäre Aminogruppen, aufweisen, können oder sollen an diesen geschützt sein. Störungen der Umsetzung durch solche Schutzgruppen, wie Trialkylsilyl (beispielsweise Trimethylsilyl), enthaltenden Carbonsäuren bzw. deren reaktiver Derivate mit HO-NB wurden nicht beobachtet. Wie in den Beispielen näher ausgeführt sein wird, ist insbesondere in den Fällen, wo es sich bei dem mit A bezeichneten Rest um einen Heterocyclen handelt, der in ortho-Stellung zur Carboxylgruppe eine Hydroxylgruppe trägt, die Einführung einer Schutzgruppe meist nicht erforderlich. Das gilt auch, wenn ein N-Heterocyclen vorliegt und dieser zur Tautomerie befähigt ist. Die folgende Gleichung X

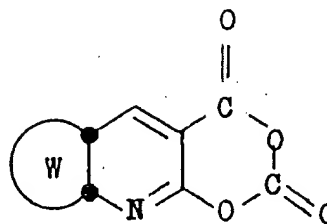
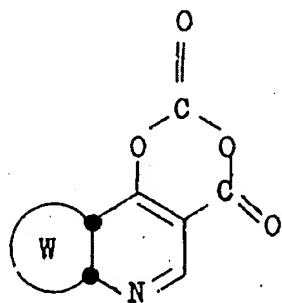


erläutert die Tautomeriemöglichkeiten. Ähnliches gilt für die Tautomerie eines Heterocyclen, der in 2- oder allgemein in 2n-Stellung (n = 1, 3, 4, 5... usw.) relativ zum Stickstoff eine Hydroxygruppe trägt. Der zur Gleichung X analoge Fall ist für n = 1 in Gleichung XI



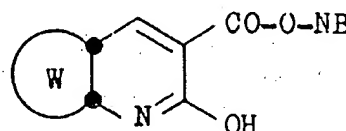
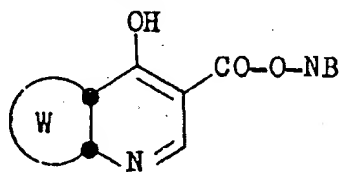
angegeben. In den Formeln X und XI bezeichnet W ein zusätzlich mögliches heterocyclisches System und die Punkte • kennzeichnen Brückenatome, für die sowohl Kohlenstoff als auch Stickstoff in Betracht kommt.

Im Fall der zur Carboxylgruppe benachbarten Hydroxygruppe können auch speziell die sogenannten „inneren“ Anhydride der Formel XII,



XII

wie sie beispielsweise durch Reaktion der Carbonsäuren mit Phosgen oder mit Chlorameisensäurealkylestern erhältlich sind, als reaktive Carbonsäurederivate eingesetzt und mit HO-NB zur Reaktion gebracht werden, wobei CO₂ frei wird und die Hydroxygruppe zurückgebildet wird. Der gewünschte Aktivester der Reaktion ist in den Formeln XIII dargestellt.

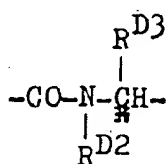


XIII

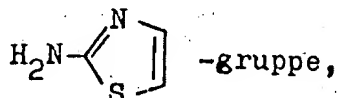
Die Bildung der „inneren“ Anhydride und ihre Reaktion zum Carbonsäureaktivester können oft auch in einer „Ein-Topf-Reaktion“ durchgeführt werden. Die zuvor genannten allgemeinen Reaktionsbedingungen bestimmen sich im konkreten Fall in Abhängigkeit von der thermischen Empfindlichkeit der zur Reaktion gebrachten Komponenten und den möglichen Druckverhältnissen genauer.

Die so hergestellten Carbonsäureaktivester können isoliert und gereinigt werden, letzteres beispielsweise durch Umkristallisation in einem inerten Lösungsmittel. Unter einigen der zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen fallen sie aber auch so an, daß sie ohne vorherige Reinigung und insbesondere ohne Isolierung, also in situ, weiter umgesetzt werden können. Diese Variante der Reaktionsführung kann insbesondere unter verfahrenstechnischen Gesichtspunkten (Ein-Topf-Verfahren) vorteilhaft sein. Es wurde festgestellt, daß die labormäßige weitere Umsetzung der Carbonsäureaktivester in situ mit Aminen, die β -Lactamkörper als Substituenten tragen, möglich ist. Beispiele für derartige Amine sind die 6-Amino-penicillansäure (6-APS), die 7-Amino-cephalosporansäure (7-ACS) oder Ampicillin.

Das hier beschriebene Verfahren ist ganz allgemein und ohne weitere Einschränkungen auf beliebige Carbonsäuren anwendbar, insbesondere auf solche, die für die Herstellung wirksamer β -Lactamantibiotika Bedeutung haben. Ganz besonders kommen für den in den Formeln I, Ia, II, IV, VIII, IX mit A bezeichneten Rest Heterocyclen in Frage, die Hydroxy-, Amino- und/oder Ketcgruppen tragen. Daneben sind Amido-Carbonsäurereste des Typs A-(CO-NAlk) von großer Bedeutung, wobei unter -CO-NAlk- die Gruppe



zu verstehen ist. Hier steht R^{D2} für Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe und R^{D3} für Wasserstoff, Phenyl, p-Hydroxyphenyl, falls erforderlich, O- bzw. N-geschütztes Hydroxyphenyl bzw. Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl oder Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl oder S-Hetaryl oder Thiazolyl. Alle zuvor genannten Gruppen können Substituenten, insbesondere Amino- und/oder Hydroxygruppen tragen, welche auch geschützt sein können. Ganz besonders kommt die

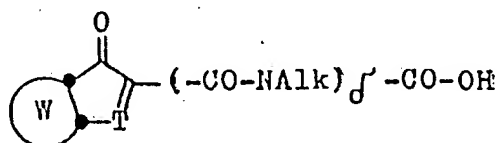


gegebenenfalls in geschützter Form, als Substituenten R^{D3} in Frage, und auch Cyano ist möglich.

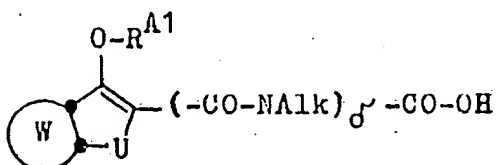
Der Stern kennzeichnet ein Chiralitätszentrum und die Verbindungen können in den jeweils möglichen Konfigurationen R und S oder in beliebigen Gemischen daraus vorliegen.

Erfindungsgemäß lassen sich aus den entsprechenden Carbonsäuren, insbesondere den in den Formeln IIa 1 bis IIz zusammengestellten oder ihren reaktiven Derivaten die gewünschten Aktivester der allgemeinen Formel I synthetisieren. Die Formeln der Aktivester ergeben sich also durch Ersatz der in den Formeln IIa 1 bis IIz explizit angeschriebenen Gruppe CO-OH

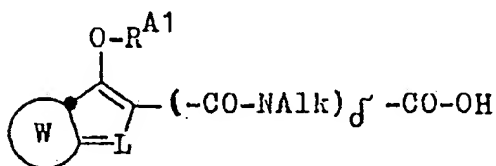
durch die Gruppe CO-O-NB. Die Formeln der reaktiven Carbonsäurederivate, mit denen die erfindungsgemäße Bildung der Carbonsäureaktivester ebenfalls möglich ist, erhält man analog durch Austausch der COOH-Gruppe entsprechend den zuvor angegebenen Vorschriften, beispielsweise entsprechend Formel VIII durch die Gruppe CO-O-CO-O-Alkyl und entsprechend Formel IX durch die Gruppe CO-O-CH²=N(CH₃)₂ und Hinzufügung des jeweiligen Anions, insbesondere Cl⁻.



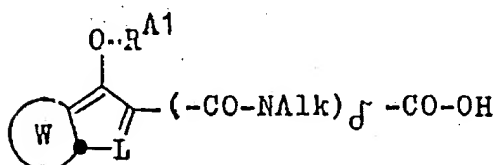
IIa1



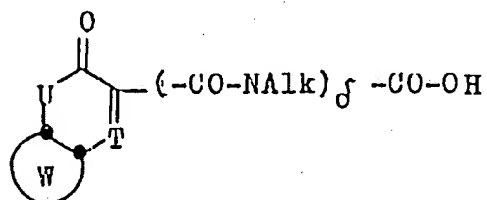
IIa11



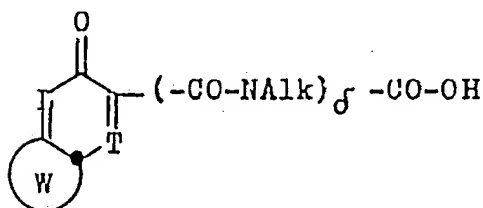
IIa12



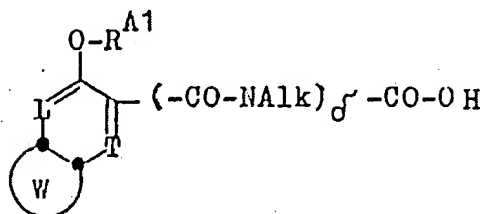
IIa13



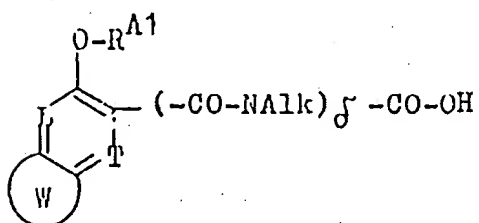
IIb1



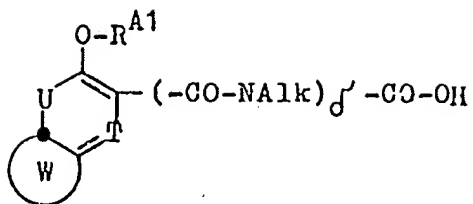
IIb2



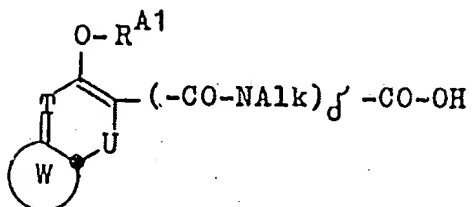
IIb21



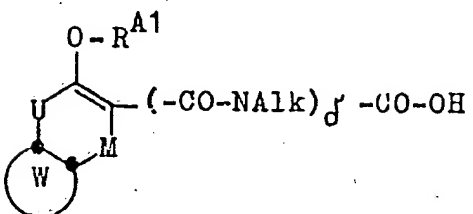
IIb22



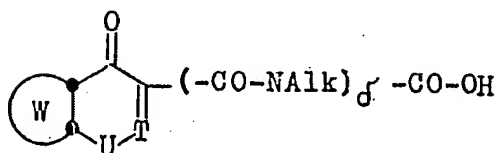
IIb23



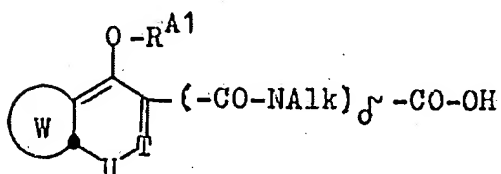
IIb24



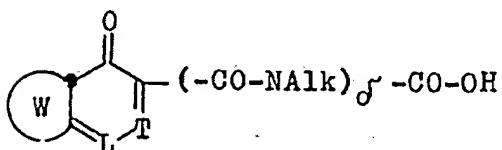
IIb25



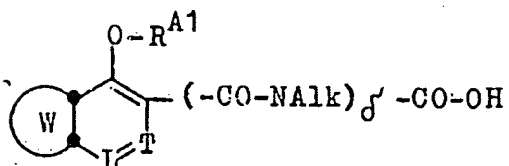
IIc1



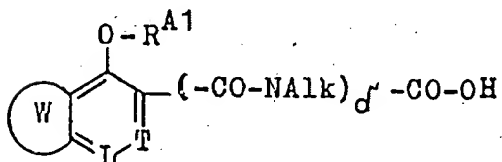
IIc11



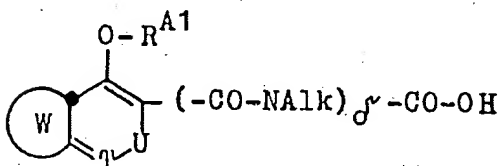
IIc2



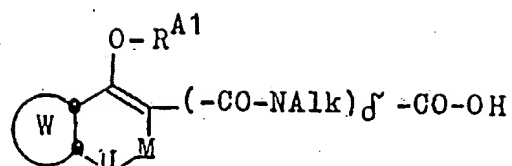
IIc21



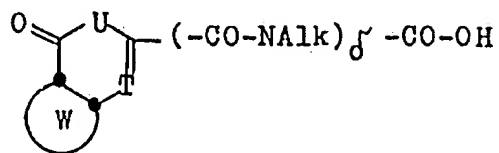
IIc22



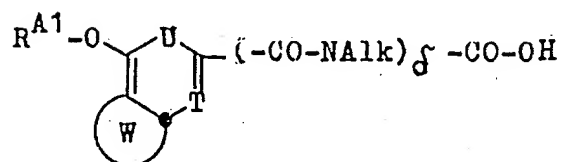
IIc23



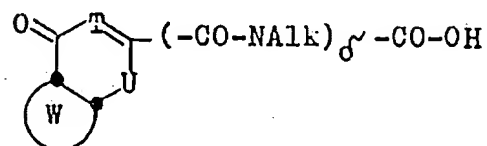
IIc24



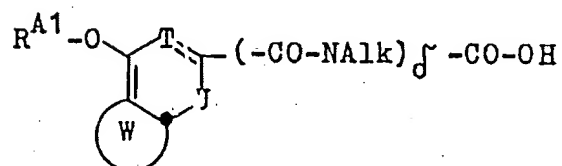
IIId1



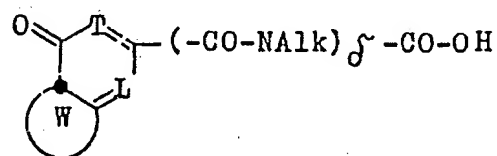
IIId11



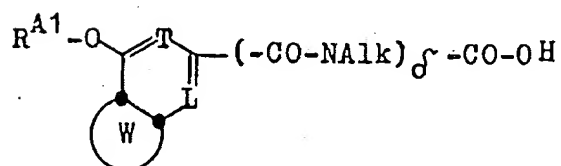
IIId2



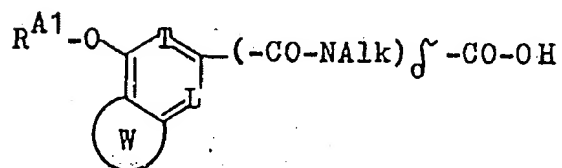
IIId21



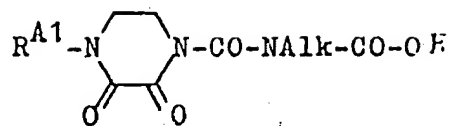
IIId3



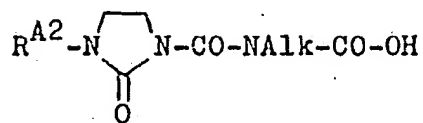
IIId31



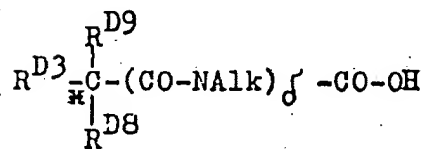
IIId32



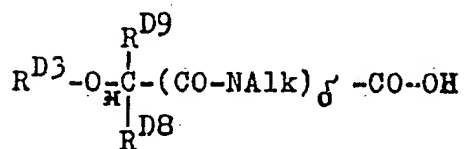
11e



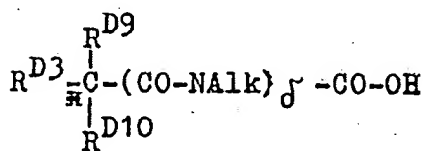
118



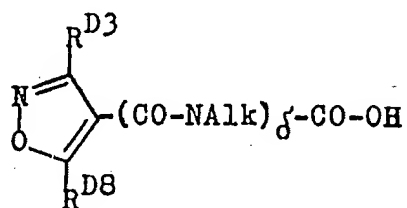
11g .



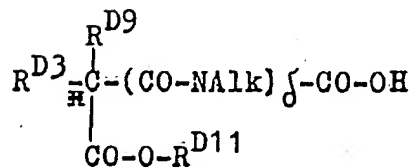
11h



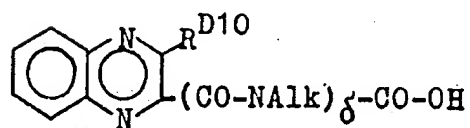
iii



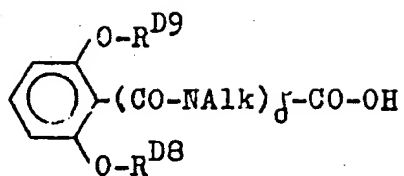
44j



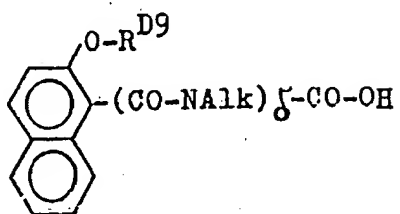
iii k



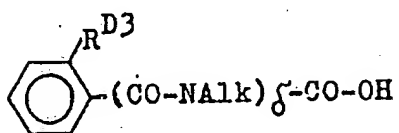
131



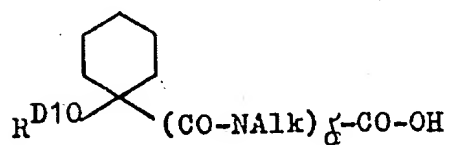
II m



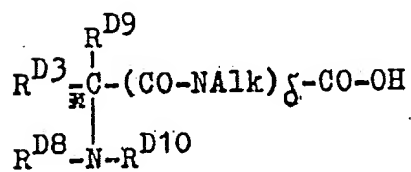
II n



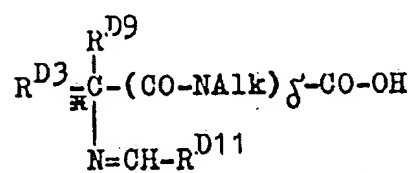
II o



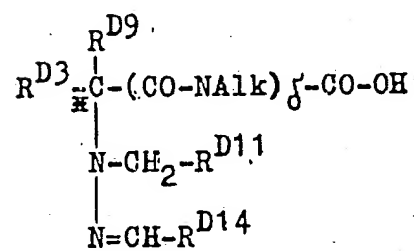
II p



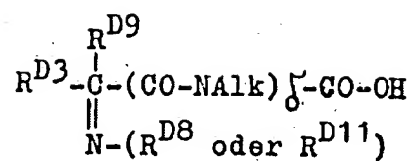
II q



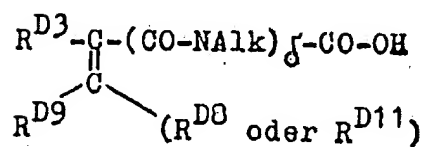
II r



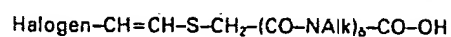
II s



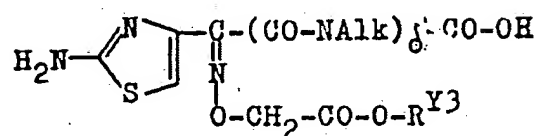
III t



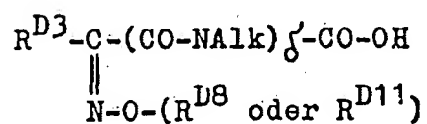
III u



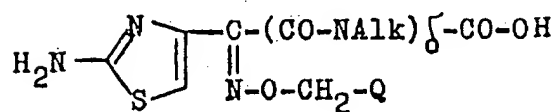
III v



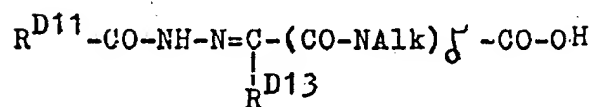
III w



III x



III y



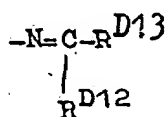
III z

Gesetzt den Fall, die Carbonsäuren der Formeln IIa 1 bis IIz enthalten in Nachbarstellung zur Carboxylgruppe eine Hydroxylgruppe und es handelt sich um eine heterocyclische Carbonsäure, so bildet man die Formeln der erfindungsgemäß als reaktive Carbonsäurederivate zum Einsatz kommenden „inneren“ Anhydride entsprechend den Formeln XIII. Die Formeln der gewünschten Carbonsäureaktivester ergeben sich in Anlehnung an die Formeln XIII. Der Einfachheit halber sind in den Formeln IIa 1 bis IIz auch die Schutzgruppen weggelassen. Um diese sind die Formeln also, falls erforderlich, zu ergänzen. Die Gruppe CO-Nalk hat in den Formeln IIa 1 bis IIz die zuvor erklärte Bedeutung. Das Symbol δ (Kronecker-Delta), welches als unterer Index dieser Gruppe beigefügt ist, hat dabei die Bedeutung, daß es den Wert Null oder Eins annehmen kann, so daß demgemäß die Gruppe abwesend oder anwesend ist. Im Fall $\delta = 1$ liegen Amido-Carbonsäuren vor. Speziell bei den Formeln IIe und II f handelt es sich darüber hinaus um Ureido-Carbonsäuren.

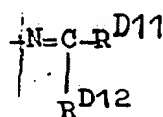
Die in den Formeln IIa 1 bis IIz verwendeten Symbole T und L stehen für die Atome N oder C, wobei das C-Atom auch Substituenten tragen kann. Die Symbole M und U stehen für das O-Atom oder die Atomgruppe



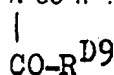
wobei R^{A1} Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder einen anderen Alkylrest oder eine Schutzgruppe bedeutet. Die Alkylreste können auch Substituenten tragen. Wie in den Formeln X bis XIII, so bezeichnet auch in den Formeln IIa 1 bis IIz das Symbol \bullet ein N- oder C-Brückenatom. Falls der mit W bezeichnete Cyclus abwesend ist, können diese „vormaligen“ Brückenatome auch Substituenten tragen. In den Formeln IIa 1 bis IIz steht der Substituent R^{A2} für Wasserstoff, eine Schutzgruppe oder für SO_2-R^{A1} , wobei R^{A1} die zuvor erläuterte Bedeutung hat. Die Symbole R^{D8} und R^{D9} stehen für die Gruppen



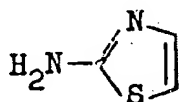
oder



Außerdem bedeuten R^{D8} und R^{D9} genau wie R^{D12} und R^{D13} sowohl Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Hetaryl, die alle Substituenten tragen können, als auch Azido, erforderlichenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Carbonyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Alkoxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl. Dabei steht R^{D10} für Hydroxy, für die Gruppe $-O-R^{D8}$, für Amino, NHR^{D8} , $NH-CO-R^{D8}$, $CO-OH$ oder SO_2-OH , alle gewünschtenfalls geschützt, oder für $NR^{D8}R^{D9}$ oder $N-CO-R^{D8}$.



Des weiteren bezeichnen die Symbole R^{D11} und R^{D14} Wasserstoff, Phenyl, geschütztes oder ungeschütztes Hydroxy- oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl, S-Hetaryl, geschütztes oder ungeschütztes



oder Cyano. Abgesehen vom letzten Beispiel, können alle diese Reste R^{D11} und R^{D14} Substituenten, insbesondere Hydroxy- und/oder Aminogruppen, tragen. Schließlich steht das Symbol Q für jeden der in den Formeln IIa 1 bis IIz angegebenen, an der Hydroxy-Gruppe befindlichen Reste.

R^{Y1} steht für eine der Gruppen $CO-O-R^{Y3}$, $CO-R^{Y4}$ oder $C \begin{array}{c} \text{---} N-R^{Y3} \\ || \quad | \\ N \quad N \\ \diagdown \quad \diagup \\ N \end{array}$,

wobei $CO-O-R^{Y3}$ eine beliebige Estergruppe darstellt, oder aber R^{Y3} bezeichnet ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe. Dabei ist R^{Y4} eine erforderlichenfalls geschützte Hydroxylgruppe. Der mit W bezeichnete Ring kann, muß aber nicht anwesend sein. Wenn er anwesend ist, steht W für ein mono- oder mehrcyclisches Aryl oder Hetaryl, welches ganz oder partiell hydriert sein

kann und gewünschtenfalls Substituenten trägt. Sofern ein C-Atom in den Formeln IIa 1 bis IIz mit einem Stern * gekennzeichnet ist, so bedeutet das ein Chiralitätszentrum. Wie im Fall der bereits beschriebenen Gruppe CO-NAlk, sind beide der möglichen chiralen Verbindungen oder deren Gemische im Sinne der hier beschriebenen Erfindung möglich. Sofern in den vorangegangenen Erläuterungen der Formeln ungeschützte Aminogruppen erwähnt oder geschrieben wurden, so sind darunter auch protonisierte Aminogruppen zu verstehen. Diese sind mit der Protonisierung „quasi-geschützt“. Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Beispiel 1.1

0,01 Mol Carbonsäurechlorid werden in trockenem Pyridin gelöst und bei 0 bis -20°C unter Rühren in eine entsprechend vorgekühlte Lösung von 0,01 bis 0,02 Mol HO-NB in Pyridin getropft. Die Lösung wird etwa 24 h bei der Anfangstemperatur gehalten oder, falls die thermische Stabilität der Carbonylverbindung und des gewünschten Aktivesters das erlaubt, erwärmt und nach 10 min bis 3 h aufgearbeitet. (Das entstandene Gemisch aus Aktivester und HO-NB ist auch direkt für weitere Reaktionen einsetzbar – Ein-Topf-Reaktion.) Dazu wird das Pyridin abdestilliert, der Aktivester in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, aufgenommen, eventuell mit Wasser gewaschen (zwecks Entfernung nicht umgesetzter Reste von HO-NB), die organische Phase getrocknet und der Carbonsäureaktivester nötigenfalls durch Umkristallisation gereinigt.

Beispiel 1.2

0,01 Mol eines HO-NB-Salzes, vorzugsweise des Natrium- oder des Triethylammoniumsalzes, werden in einem wasserfreien geeigneten Medium, vorzugsweise Benzen, suspendiert und in Abhängigkeit von der Reaktivität der Komponenten und vom Schmelzpunkt des eingesetzten Reaktionsmediums bei 20°C bis -20°C , vorzugsweise bei bis 10°C , mit 0,01 Mol des Carbonsäurechlorids tropfenweise versetzt. Das Carbonsäurechlorid wird vorteilhafterweise im Suspensionsmedium des HO-NB-Salzes gelöst. Das HO-NB-Salz kann auch im Überschuß eingesetzt werden. Die Lösung, Mischung oder Suspension wird nötigenfalls noch mehrere Stunden weiter gerührt. Bei Wahl eines geeigneten Lösungs- bzw. Suspensionsmediums, wie beispielsweise Benzen, kann anschließend das im Verlauf der Umsetzung entstandene Chlorid, welches mit dem Kation des eingesetzten HO-NB-Salzes gebildet wurde, abgesaugt werden. Wenn der entstandene Carbonsäureaktivester im eingesetzten Reaktionsmedium löslich ist, wird das Filtrat wie in Beispiel 1.1 aufgearbeitet. Es ist aber auch für weitere Umsetzungen direkt einsetzbar.

Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der entsprechend den Synthesevorschriften der Beispiele 1.1 und 1.2 hergestellten Carbonsäureaktivester.

Beispiel 2

0,01 Mol Carbonsäureanhydrid werden in einer inerten organischen Phase, beispielsweise in Pyridin, gelöst oder suspendiert und auf etwa 0 bis 10°C abgekühlt. Unter Kühlung werden 0,01 Mol HO-NB, gelöst im gleichen oder einem anderen Lösungsmittel, zugetropft. Man kann auch mit einem Überschuß von HO-NB arbeiten. Nach längerem Rühren bei Raumtemperatur (etwa 5 h) wird der Ansatz auf den in der Peptidchemie üblichen Wegen (vgl. Houben/Weyl, Bde. 15/I und 15/II) aufgearbeitet. Bei reaktionsträgen Anhydriden müssen die Reaktionsdauer verlängert und/oder die Reaktionstemperatur erhöht werden. Die mögliche Temperatur hängt von der Stabilität des Carbonsäureanhydrids und des HO-NB ab. 70°C sollten generell nicht überschritten werden. Eine Zusammenstellung der so hergestellten Carbonsäureaktivester ist in Tabelle 2 angegeben.

Beispiel 3

0,01 Mol Carbonsäure werden in etwa 50 ml eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise in Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gelöst oder suspendiert und mit 0,01 Mol einer Base, vorzugsweise mit Triethylamin oder N-Methylmorpholin, versetzt. Die Carbonsäure kann auch in Form eines ihrer Salze, vorzugsweise des Natrium- oder Kaliumsalzes, eingesetzt werden. Die Mischung wird auf 0 bis -40°C gekühlt und mit 0,01 Mol eines Chlorameisensäurealkylesters, vorzugsweise Ethyl oder Isobutylester, versetzt.

Das entstehende Mischanhydrid wird 3 bis 15 min. bei 0°C gerührt, und unter Rühren werden 0,01 Mol HO-NB (auch ein geringer Überschuß ist möglich) zugegeben. Es wird noch etwa 30 min. bei 0 bis 5°C und dann bis zum Abschluß der Reaktion bei Raumtemperatur weiter gerührt (etwa 1 bis 2 h).

Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigsäureethylester oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel aufgenommen. Anschließend wird mit 5%iger wäßriger NaHCO_3 -Lösung und danach mit Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und erhält durch Abtrennung des Lösungsmittels den gewünschten Carbonsäureaktivester.

Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung des so hergestellten HO-NB-Ester.

Beispiel 4

In eine Suspension von Dimethylchloromethylidenammoniumchlorid in Acetonitril werden bei -20°C 0,01 Mol Carbonsäure gegeben. Unter Rühren werden bei dieser Temperatur dann 0,01 bis 0,02 Mol HO-NB in Pyridin, ebenfalls gekühlt, zugegeben und bis zu 24 h weiter gerührt. Danach wird der Ansatz, falls gewünscht, aufgearbeitet.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht zu den so hergestellten Carbonsäureaktivestern.

Tabelle 1

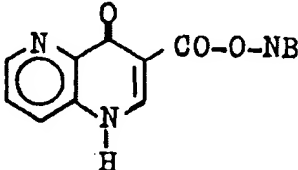
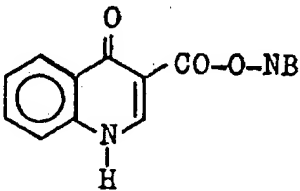
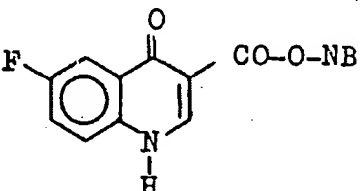
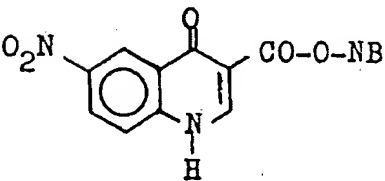
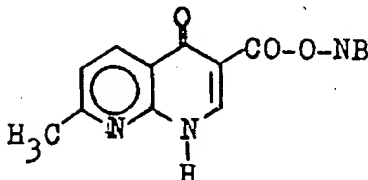
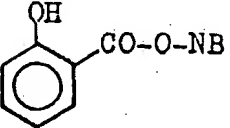
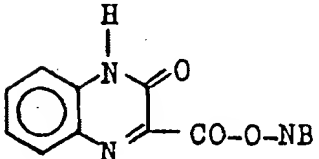
Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
1.1		123-125	75
1.2			
1.3		168-171	75
1.4		174-177	80
1.5		155-160	80
1.6			
1.7			

Tabelle 2

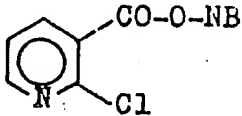
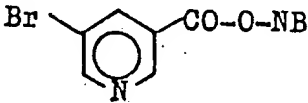
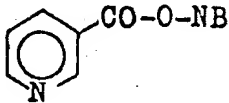
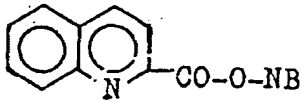
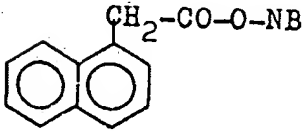
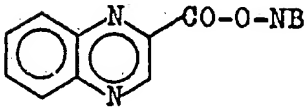
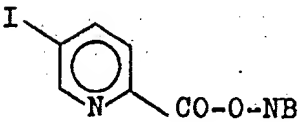
Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
2.1		140-142	80
2.2		148-150	75
2.3		223-225	80
2.4		175-177	85
2.5		121-125	70
2.6		181-183	85
2.7		223-225	60

Tabelle 3

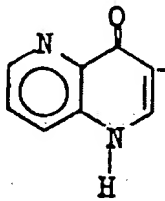
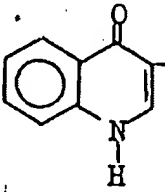
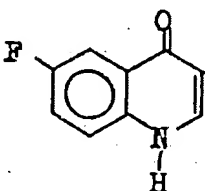
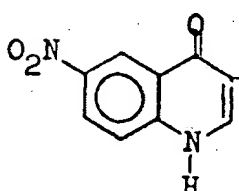
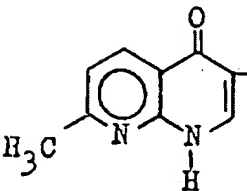
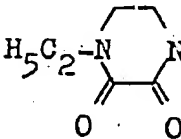
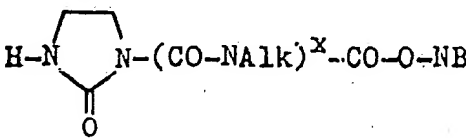
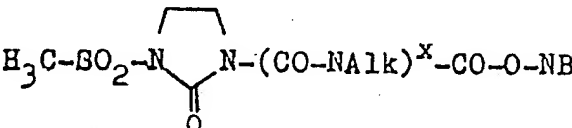
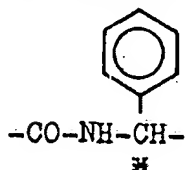
Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
3.11		215	90
3.12			
3.11-Racemat		228	90
3.21			
3.22			
3.31		210	85
3.32			
3.41		216	70
3.42			
3.51			
3.52			
3.61		172	85
3.62			
3.61-Racemat		77	85

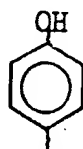
Tabelle 3


Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
3.71 3.72		223-224	90
3.71 -Racemat		217-219	85
3.81 3.82		186	85
3.81 -Racemat		112	70

In Tabelle 1 bedeutet $-(\text{CO-NAlk})^x-$ mit $x = 1$ die Gruppe



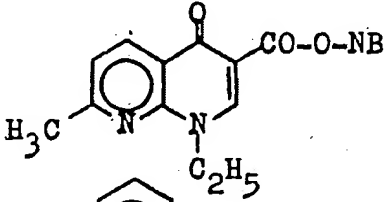
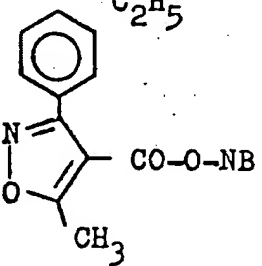
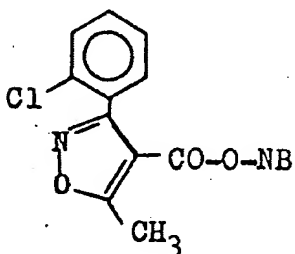
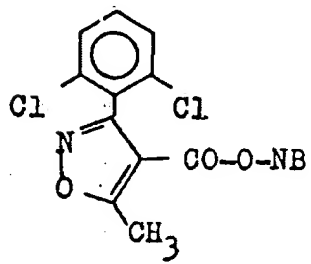
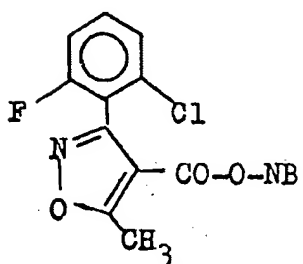
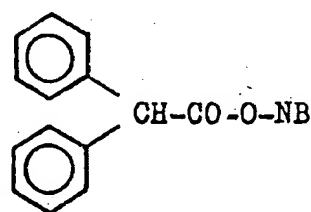
und $-(\text{CO-NAlk})^x-$



mit $x = 2$ die Gruppe $-\text{CO-NH-CH-}$,


wobei die letzte Ziffer (x) der laufenden Nummer 1.nx der Verbindungen dem oberen Index (x) von $-(\text{CO-NAlk})^x-$ entspricht. Die absolute Konfiguration der mit einem Stern * gekennzeichneten C-Atome ist dabei R. Wenn neben der Nummer die Bemerkung „Racemat“ steht, so handelt es sich um die racemische Mischung der Verbindung mit R- und S-Konfiguration.

Tabelle 4

Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
4.1		251-253	65
4.2			
4.3			
4.4			
4.5			
4.6		180-186	80